

¿EL MODELO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA CON ANDRÓGENOS ES POTENCIADO POR ESTRÓGENOS?

Androgenic prostatic hyperplasia model is powered by estrogens?

Gallardo Ortiz Rodolfo¹, Silva Saldaña José², Campos Florián Julio^{3*}

RESUMEN

Existe cierto desconocimiento del papel que juegan los estrógenos en la patogenia de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), a simple vista pueden parecer como antagonicos, pero la célula prostática contiene receptores estrogénicos que conllevan a determinado tipo de señalización que más bien sensibiliza al tejido prostático que más tarde por acción de la dihidrotestosterona termina por manifestarse en HPB. En el presente artículo revisamos literatura actual sobre la relación estrógeno/andrógeno en la génesis de HPB.

Palabras clave: hiperplasia prostática benigna, relación estrógeno/andrógeno.

ABSTRACT

It is somewhat unknown the exact role of estrogen in the pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), at first glance may seem as antagonistic, but the prostate cell contains estrogen receptors that lead to certain types of signaling rather sensitizes prostate tissue later by the action of dihydrotestosterone ends for demonstrating HPB. In this article we review current literature on the estrogen / androgen ratio in the genesis of BPH.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, estrogen / androgen ratio.

INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es uno de los problemas de salud pública con mayor incidencia en la población masculina, es la primera causa de consulta en los servicios de urología y constituye la segunda causa de ingreso para intervención quirúrgica. Afecta al 50% de varones mayores de 50 años y su incidencia aumenta progresivamente con la edad. Sus causas más corrientes son el envejecimiento y la presencia de andrógenos^{1,2}.

Datos recientes estiman una prevalencia histológica que va del 8% en sujetos de 40 años, 30% en sujetos de más de 69 años y 90% a partir de los 80⁴. Además se ha encontrado que desde los 30 años de edad ya se encuentran manifestaciones histológicas hasta en un 10%².

El desarrollo de la HPB comienza alrededor de la cuarta década de la vida como un fenómeno focal, a partir de la quinta década se produce un incremento global y rápido del volumen debido a un aumento de las células del tejido fibromuscular y glandular^{2,3}. Esta hiperplasia ocasiona irritación y obstrucción de la uretra, además de interferir con el funcionamiento urinario normal y provocar síntomas de orinado frecuente, vaciamiento incompleto y la necesidad de orinar frecuentemente durante la noche⁴.

Durante la última década el estudio de la HPB se ha sometido a un estricto rigor científico, se ha avanzado en el conocimiento de su historia natural, los conocimientos básicos se han aplicado en el estudio de la transformación hiperplásica benigna,

¹ Químico – Farmacéutico. Práctica independiente-.Trujillo-Perú.

² Químico – Farmacéutico. Práctica independiente-.Trujillo-Perú.

³ Doctor en Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo-Perú.

como son la importancia de las hormonas androgénicas y no androgénicas, papel de los factores de crecimiento y su relación con la angiogénesis, células neuroendocrinas y apoptosis^{5,6,7,8}. En el presente artículo revisamos literatura actual sobre el papel atribuido a los estrógenos en la génesis de HPB y la importancia en el desarrollo experimental del modelo con andrógeno.

ASPECTOS ANATÓMO-FISIOLÓGICOS

La glándula prostática, al igual que otras del organismo, experimenta variaciones fisiológicas en sus características estructurales y funcionales a lo largo de la vida. En el aumento o disminución del volumen y número de los diferentes tipos celulares que componen estos órganos se implican mecanismos de control celular variados y complejos^{3,9,10}.

En esta glándula se distinguen grandes grupos celulares, a saber, las células epiteliales, las neuroendocrinas y las globalmente denominadas estromales. Las epiteliales son células secretoras que proceden de la proliferación y diferenciación de las denominadas células madre próximas a la membrana basal. Distintos trabajos experimentales sugieren que la estructura y función de estas células está regulada, en gran manera, por el estímulo androgénico, pero sin embargo, no es ésta la única señal que las modula. Las células basales poseen un metabolismo basal importante con una alta tasa de transporte molecular por su citoplasma, lo que indica su marcado estado de activación con distintas vías interaccionando en su regulación^{11,12}.

Las células neuroendocrinas, también localizadas en el epitelio, se clasifican en función de las moléculas que preferentemente secretan. Las que contienen serotonina y hormona estimulante del tiroides son las predominantes, aunque también existen otras que producen serotonina y somatostatina. En la actualidad, se sabe que el número de moléculas sintetizadas y secretadas por estas células es mucho más elevado^{11,12}.

En el estroma, existen diferentes tipos celulares, entre los que predominan las células musculares lisas, los fibroblastos, las neuroendocrinas, los linfocitos y monocitos, células endoteliales, etc. Estas células en

mayor o menor medida secretan citocinas de carácter funcional, y algunas como el músculo liso o el fibroblasto, también moléculas estructurales que constituyen la matriz del tejido. Estas moléculas constituyen el entramado en el que se fijan las células ya que establecen múltiples interacciones con moléculas de la superficie de la membrana citoplasmática, así, las fibronectinas, fibras de colágeno, láminas, proteoglicanos interaccionan con sus ligandos, como son las integrinas, las moléculas de adhesión, entre otros. Debe señalarse que algunas de estas proteínas estructurales, como las lamininas, también son secretadas por las células epiteliales^{9,13}.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

El crecimiento prostático está influenciado por un número considerable de hormonas y factores. Entre estos podemos mencionar los factores endocrinos (andrógenos, estrógenos, prolactina, insulina); señales neuroendocrinas (serotonina, noradrenalina); factores paracrin (factor de crecimiento de fibroblastos: FGF y factor de crecimiento epidérmico: EGF, autocrin (factor de motilidad autocrino) e intracrin, así como factores de la matriz extracelular, los que establecen contacto directo con la membrana basal a través de integrinas y moléculas de adhesión como los glicosaminoglicanos. También están involucradas las interacciones célula-célula en la regulación del crecimiento glandular^{9,13}.

Varios autores proponen que los estrógenos, sinérgicamente con los andrógenos, estimulan el estroma prostático, ya que aumentan el número de receptores de andrógenos y favorecen la producción de dihidrotestosterona (DHT) y colágeno, a la vez que favorecen la apoptosis. Sin embargo no está completamente esclarecido^{13,14}.

Diversos modelos experimentales han demostrado que la insulina influye en el crecimiento glandular y ejerce efecto permisivo sobre la acción androgénica en este tejido. A su vez se ha señalado la presencia de factores de crecimiento similares a la insulina ("insulin-like growth factors", IGF) en sus dos isoformas: IGF-I e IGF-II^{9,15}.

La prolactina (PRL) es otro factor no esteroideo que regula el crecimiento, desarrollo y diferenciación de la próstata, esta ejerce su efecto de manera independiente a los andrógenos. En los hombres los niveles séricos de PRL aumentan con la edad, indicando que el papel de la PRL en el desarrollo de la HBP incrementa su importancia con el aumento de la edad. Se ha demostrado que las acciones proliferativas de la PRL se miden por un mecanismo de transducción de señales a través de los receptores de PRL. También otros investigadores sugieren que la PRL en sinergismo con los andrógenos promueve el crecimiento y la proliferación de las células prostáticas^{9,13,15}.

Son considerados diversos factores, como los hereditarios, ambientales y hormonales en el desarrollo y aparición de la HPB. Se ha observado que los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad, de hecho la HPB puede ser inducida genéticamente en ratones transgénicos mediante activación del gen Int-28. Entre los factores ambientales se ha prestado atención a la dieta, destacan los fitoestrógenos^{16,17}.

LA RELACIÓN ESTRÓGENOS / ANDRÓGENOS EN HPB

La testosterona es el principal andrógeno natural producido en las células de Leydig de los testículos, en algunos tejidos ésta actúa directamente, mientras que en otros primero debe metabolizarse. La testosterona también puede ser convertida en 17 β estradiol. Después de la fijación al receptor específico de andrógeno, la testosterona y la DHT se localizan en los núcleos de las células banco para alterar la transcripción del gen^{18,19}.

En la próstata, así como en otros tejidos, la testosterona se convierte en DHT por acción de la 5 α -reductasa, en estos tejidos la DHT es el andrógeno dominante^{20,22,23,24}. Tanto la testosterona como la DHT se unen a receptores intracelulares específicos de aproximadamente 120 KDa, la DHT se une en un sitio del receptor cerca de un grupo carboxilo terminal. El complejo receptor - esteroide se activa y es transportado al núcleo celular uniéndose a una región reactiva en el ADN, con esto se aumenta la actividad de la ARN polimerasa y

la formación de ARNm con lo que se estimula la síntesis de proteínas celulares.^{24,25,26} Por consiguiente, la acción de la testosterona es proliferativa y al mismo tiempo secretora.

Las funciones de la testosterona son diversas y dependen del tejido involucrado, sobre el aparato genital masculino estimula el desarrollo de órganos genitales externos y de la próstata. Al igual que los estrógenos, la testosterona en la sangre está fija en gran parte a la proteína transportadora, globulina fijadora de hormona sexual. Con el propósito de retrasar la absorción y prolongar la duración de la acción, las testosteronas comerciales se han convertido a ésteres que son menos polares, así por ejemplo el enantato tiene efecto por periodos de hasta tres semanas^{9,18,19}.

El balance estrógenos-andrógenos desempeña un papel importante en la génesis de la HPB, se sabe que el cociente estrógenos/DHT aumenta con la edad. Este metabolito de la testosterona, la DHT, es necesario para el crecimiento y mantenimiento de la actividad funcional de la próstata, así como para el desarrollo de la HPB. La inhibición de la 5-alfareductasa disminuye la acción de la DHT sobre la próstata, pero anula los efectos sistémicos de la testosterona sobre el crecimiento músculoesquelético, la espermatogénesis y la libido. La DHT también posee propiedades inmunosupresoras específicas al inhibir la interleucina-4, la interleucina-5 y el interferón gamma, mientras que los andrógenos anabólicos tienen propiedades inmunoestimuladoras^{14,18}.

Sin embargo existen algunas paradojas, como el hecho de que a mayor edad suele descender el valor de andrógenos, incluyendo la DHT. Como mencionamos anteriormente es justamente a mayor edad en donde encontramos mayor incidencia de HPB¹⁵, mientras que los niveles de estrógeno permanecen altos durante el proceso de envejecimiento. Los andrógenos y estrógenos son considerados por actuar sinérgicamente en la estimulación celular durante la HPB. Brinker hace referencia a varios estudios en los cuales se documenta que los estrógenos tienen un papel significativo en la HPB a través de las interacciones epiteliales-estromales^{13,14}.

Los receptores estrogénicos (ER), como miembros de la superfamilia de receptores nucleares, tienen estructura modular. Se han identificado las isoformas α (ER α) y β (ER β), que se distinguen por presentar diferencias en su secuencia de aminoácidos. Estos receptores presentan 96% de homología de sus aminoácidos constituyentes, aunque no es una regla aplicable a todas las regiones del receptor, ya que la región de unión al ADN (DBD) es la que más similitud presenta, mientras que la región de unión al ligando (LBD) sólo presenta un 53% de similitud^{16,20}.

Los ER son receptores nucleares que modulan la transcripción por su unión específica a secuencias del genoma, así como a co-represores y co-activadores, para regular la acción del complejo de la ARN polimerasa. Los efectos moduladores de los ER sobre la transcripción se llevan a cabo en una serie secuencial de eventos. La unión de los ER con los estrógenos induce cambios en la conformación del receptor, que le permite al mismo tiempo disociarse de un complejo co-represor y unirse con un complejo co-activador, lo cual le confiere la actividad de transcripción de genes que contienen elementos de respuesta a los estrógenos (ERE). Por el contrario, en ausencia de estrógenos, los ER se asocian con los co-represores que inhiben la actividad de transcripción^{16,17,20}.

En el plasma los estrógenos penetran a sus células blanco en los tejidos llamados "clásicos", que se encuentran en el útero, glándula mamaria, placenta, hígado, sistema nervioso central, sistema cardiovascular y hueso. Las células blanco de estos tejidos presentan abundantes ER α . Existen otros tejidos considerados "no clásicos", en los que la presencia de ER α es relativamente menor, pero que contienen cantidades significativamente mayores de ER β . Entre estos últimos se incluyen próstata, ovarios, testículos, glándula pineal, glándula tiroides, paratiroides, suprarrenales y páncreas, vesícula biliar, piel, tracto urinario, tejido linfático, tejido eritroide, pulmón, epitelio intestinal, y algunas regiones del cerebro, como el hipotálamo, cerebelo y lóbulo olfatorio. El tejido muscular estriado es único, puesto que en él se expresa de manera elevada el ER β y está casi ausente el ER α ^{17,20,21}.

En células de la línea celular identificada en la American Type Cell Cultural Collection como T47D originada a partir de un tumor mamario, así como en diferentes tejidos como el prostático y el epitelio de la glándula mamaria, los estrógenos actúan en presencia del ER α como agonista, favoreciendo la proliferación de los tejidos. El ER β actúa de manera antagonista, inhibiendo la proliferación del tejido, por lo que una misma hormona produce efectos opuestos, dependiendo del receptor al que se una^{17,20,21}.

Se ha demostrado que las células estromales y las epiteliales presentan receptores de testosterona, sin embargo en cultivos de células epiteliales aisladas se ha observado que los andrógenos no tienen efecto mitogénico, mientras que en las estromales sí. Los andrógenos en las células estromales inducen la liberación del Factor de Crecimiento de Fibroblastos- b (FGF-b) que posteriormente ha sido denominado como Factor de Crecimiento Prostático (PrGF), principal factor de crecimiento involucrado en el crecimiento prostático, éste induciría la proliferación de células prostáticas mesenquimales y a través de un Factor de Crecimiento Epitelial (EGF) induciría la proliferación del epitelio circundante^{15,21}, generando que la célula pueda pasar de la fase de reposo G₀ a la primera fase de la mitosis G₁^{14,15}.

Por tanto, la testosterona es un crítico mediador del crecimiento prostático, se localiza principalmente en células del estroma y en células epiteliales. En ambos tipos de células, enlaza los receptores de andrógenos nucleares y las señales de la transcripción genética para la formación de determinados factores de crecimiento que son mitogénicos a las células del epitelio y del estroma^{10,19}. Además el uso de testosterona, bajo la forma de enantato o propionato, es un método común para inducir HPB en roedores, se consigue aumento del epitelio cilíndrico glandular, así como un aumento en el tejido conjuntivo fibroso de la próstata^{24,25}.

Otro factor de crecimiento involucrado es el TGF- β (Factor de Crecimiento Transformador Beta), no está muy esclarecido el papel que juega este factor en el crecimiento prostático, pero se sabe que el TGF- β 1 inhibe

la mitosis en células prostáticas, mientras que los andrógenos inhiben la expresión de TGF- β 1, por lo que la testosterona tendría además, una acción indirecta para estimular la proliferación celular^{15,27}.

Paradójicamente el TGF- β estimula la expresión de ARNm para FGF-b, por lo que su efecto puede ser difuso. Por otro lado, en la castración aumentan los niveles de TGF β , siendo importante entonces la orquiectomización en modelos animales de HPB^{9,27}.

Tanto andrógenos como estrógenos deben estar presentes para producir una hiperplasia/hipertrofia significativa. Se ha demostrado en perros viejos con HPB que secretan 40% menos testosterona, 15% menos de 5 alfa-DHT y 60% más estradiol que los perros normales. Esta alterada relación estrógeno-andrógeno sensibiliza la próstata de manera que los estrógenos priman. Los estrógenos pueden aumentar el número de los receptores de andrógenos en el tejido prostático y pueden formar metabolitos con actividad de radicales libres que dañan el tejido prostático alterando su respuesta a la DHT²⁸.

Investigaciones realizadas en Suecia revelan que un metabolito de la DHT, 3 β -androstenediol, tiene todas las características del ligando natural para el receptor estrogénico β (ER- β). La DHT por acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa da lugar al 3 β -androstenediol. Este último a través del ER- β modula la diferenciación celular en el tejido prostático²⁹.

COMENTARIOS FINALES

La información actual nos permite tener una mejor aproximación del rol que desempeñan los estrógenos en el tejido prostático, estos actuarían como sensibilizadores o facilitadores de la acción de los andrógenos. Queda por dilucidar el efecto de sustancias con actividad estrogénica, sobretudo las presentes en la alimentación y las medioambientales³⁰, sobre la ocurrencia de HPB en la población y así adicionar un punto de control más en la prevención de esta enfermedad. Además, en los modelos farmacológicos para inducir HPB podría utilizarse andrógeno más estrógeno, pues

como se indicó anteriormente, se consigue mayor grado de hiperplasia.

Conflicto de Intereses

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano J. Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia benigna. Offarm. Vol 22(5). 2003.
2. Unda M. Características sociosanitarias y diagnósticas del paciente prostático en España a finales del siglo XX. Actas Urol Esp. 25(3), 200-206. 2006.
3. Resel L. Hiperplasia Benigna de Próstata. Bases diagnósticas y terapéuticas. Ed. Enar. Madrid. 1993.
4. Rosas M. Hiperplasia Benigna de Próstata. Síntomas, diagnóstico y estrategia terapéutica. Offarm. 25(8). 2006.
5. Girman C. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volumen and peak uninary flow rate. J Urol. 153, 1510-1515.1995.
6. Guess H. Benign prostatic hyperplasia: Antecedents and natural history. Epidemiol Rev. 14, 131-153. 1992
7. Di Silvero F. Etiopatología, aspectos novedosos en HPB. En Vicente J. acción Médica. Barcelona. 2001. 21-39.
8. Bellma A. Evaluación del extracto lipofílico de *Cucurbita pepo* L. sobre la hiperplasia prostática inducida por andrógenos. Rev Cubana Plant Med v.11 n.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2006.
9. Rodríguez M, Baluja I. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed 2007; 18:47-59. <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbio med.pdf>
10. Sandhu J. Therapeutic options in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Patient Preference and Adherence 2009;3 213–223. www.dovepress.com
11. Monsef N, Soller M. HIF1 α iforms in benign and malignant prostate tissue and their correlation to neuroendocrine differentiation. BMC Cancer 2010, 10:385.<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/385>

12. Johnson A, O'Connell M. Androgenic dependence of exophytic tumor growth in a transgenic mouse model of bladder cancer: a role for thrombospondin-1. BMC Urology 2008; 8:7.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2490/8/7>
13. Bankhoff H, Remberger K. Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. Symposium 16: Advances in prostate pathology. Rev Esp Patol. 1999; Vol. 32, N 53.
14. López A. Benign and malignant stromal lesions of the prostate. Symposium 16: Advances in prostate pathology. Rev Esp Patol. 1999; Vol. 32, N 03.
15. Fernández M, Pereira I. Hiperplasia Benigna de Próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008; 43(1):44-51.
16. Jeng Y, Kochukov M. Membrane estrogen receptor- α -mediated nongenomic actions of phytoestrogens in GH3/B6/F10 pituitary tumor cells. Journal of Molecular Signaling 2009; 4:2.
<http://www.jmolecularsignaling.com/content/4/1/2>
17. Pérez J, Aguilar A. Los fitoestrógenos y el efecto de su consumo en diferentes órganos y sistemas de animales domésticos. Agricultura Técnica (Chile). 67(3): 325-331.
18. Bain J. The many faces of testosterone. Clinical Interventions in Aging 2007;2(4) 567-576.
19. Rossi M, Roumeguère T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drug Design, Development and Therapy 2010;4 291-297.
www.dovepress.com
20. Crasto Ch. Hydrophobicity profiles in G protein-coupled receptor transmembrane helical domains. Journal of Receptor, Ligand and Channel Research 2010;3 123-133.
www.dovepress.com
21. Gruber C, Schugguel W, y col. Production and actions of estrogens. N Engl J Med, Vol. 346, No. 5. January 31, 2002.
www.nejm.org
22. Campos J. Efecto hipolipidémico del decocto de las hojas de *Artocarpus altilis* “árbol del pan” en *Rattus rattus* var. *albinus* con hiperlipidemia inducida. Tesis para optar el grado de Maestro en Ciencias UNC. 2010.
23. CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo. Manual de técnicas de investigación. 1995.
24. Bustamante F, Campos J. Efecto del extracto acuoso de la raíz de *Gynierium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” sobre la inducción de hiperplasia prostática benigna en *Rattus rattus* var. *albinus*. Jornadas de Investigación Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNT 2010.
25. Milián, Vásquez M. Validación histológica de un posible modelo de hiperplasia nodular prostática inducido con enantato de testosterona (100mg/mL). Rev. Chil. cienc. méd. biol;15(1):5-13, 2005.
<http://bases.bireme.br/cgi-bin>
26. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 9a ed. Ed. Manual Moderno S.A. México 2005. p.662.
27. Eikenberry S, Nagy J. The evolutionary impact of androgen levels on prostate cancer in a multi-scale mathematical model. Biology Direct 2010, 5:24
<http://www.biology-direct.com/content/5/1/24>
28. Thibaut J, Santander J y col. Estudio comparativo de la próstata en perros mediante ecografía transrectal y transabdominal. rch Med Vet 41, 61-66 (2009).
<http://www.scielo.cl/scielo>
29. Imamov O, Lopatkin N y col. Estrogen Receptor β in Prostate Cancer. N Engl J Med 351;26. December 23, 2004
www.nejm.org
30. Serrano N, Fernández M. Disruptores endocrinos. El caso particular de los xenobioticos estrogénicos I. Estrogénos naturales. Rev. Salud Ambient 2001;1(1): 6-11
<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/disruptores2.pdf>

correspondencia:jcamposf@unitru.edu.pe